

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 08003144 A  
(43) Date of publication of application: 09.01.1996

(51) Int. Cl C07D239/72

C07C 43/235, C07C 43/257, C07C 49/84, C07C205/06, C07C211/57,  
C07C211/58, C07C211/59, C07C211/60, C07C255/49, C07C317/16,  
C07C317/26, C07C317/44, C07D215/50, C07D401/04, C07D403/04  
// A61K 31/47, A61K 31/505

(21) Application number: 06173067

(71) Applicant: CHUGAI PHARMACEUT CO LTD

(22) Date of filing: 21.06.1994

(72) Inventor: KOGA HIROSHI  
ISHIZAWA TAKENOBU

(54) QUINAZOLINE AND QUINOLINE DERIVATIVE

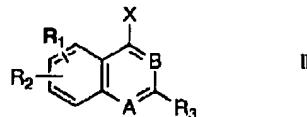
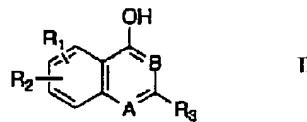
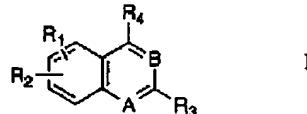
presence of a suitable base in an inert solvent at 0-150°C.

(57) Abstract:

COPYRIGHT: (C)1996,JPO

PURPOSE: To obtain the subject new compound, having actions as a potassium channel opener and useful as a vasodilator capable of manifesting strong vasodilator actions.

CONSTITUTION: This compound is expressed by formula I [A and B are each N or CH; R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are each H, a lower alkyl, a lower haloalkyl, a lower alkoxy, etc.; R<sub>3</sub> is H, a (substituted) lower alkyl or a (substituted) aryl; R<sub>4</sub> is a heterocyclic ring group, a carbamide, a carbothioamide, a cyanamide, etc.] and its pharmaceutically permissible salt, e.g. 2-ethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxopyridyl)-6-nitroquinazoline. The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula II with a phosphorus halide, a phosphoryl halide or a thionyl halide, providing a compound of formula III (X is a halogen) and then reacting the resultant compound with a compound of the formula, R<sub>4</sub>H in the



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-3144

(43)公開日 平成8年(1996)1月9日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 239/72				
C 07 C 43/235				
43/257	C 7419-4H			
49/84	C 9049-4H			
205/06	7537-4H			

審査請求 未請求 請求項の数5 書面 (全13頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-173067	(71)出願人	000003311 中外製薬株式会社 東京都北区浮間5丁目5番1号
(22)出願日	平成6年(1994)6月21日	(72)発明者	古賀 弘 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外 製薬株式会社内

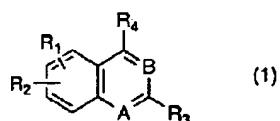
(54)【発明の名称】 キナゾリン及びキノリン誘導体

(57)【要約】

【目的】 カリウムチャンネルオープナーとして強い血管拡張作用を有する新規なキナゾリン及びキノリン誘導体を提供すること。

【構成】 一般式

【化7】



換基を有していてよいアミノ基、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基を示す)で表される化合物又は薬学的に許容しうる塩。

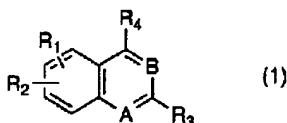
(式中、A及びBは同一または異なってNまたはCHを示し、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルスルホニル基、低級ハロアルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシル基、エステル基、アミド基を示し、R<sub>3</sub>は水素原子、置換基を有していてよい低級アルキル基、置換基を有していてよいアリール基を、R<sub>4</sub>は飽和又は不飽和の複素環基、カルボアミド基、カルボチオアミド基、シアナミド基、置

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



(式中、A及びBは同一または異なってNまたはCHを示し、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルスルホニル基、低級ハロアルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシル基、エステル基、アミド基を示し、R<sub>3</sub>は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基を、R<sub>4</sub>は飽和又は不飽和の複素環基、カルボアミド基、カルボチオアミド基、シアナミド基、置換基を有していてもよいアミノ基、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基を示す)で表される化合物及びその薬学的に許容しうる塩。

【請求項2】 A及びBがNである請求項1記載の化合物及びその薬学的に許容しうる塩。

【請求項3】 AがN、BがCHである請求項1記載の化合物及びその薬学的に許容しうる塩。

【請求項4】 A及びBがCHである請求項1記載の化合物及びその薬学的に許容しうる塩。

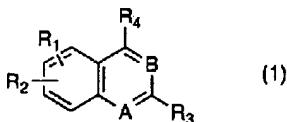
【請求項5】 R<sub>3</sub>が低級アルキル基である請求項1または2記載の化合物及びその薬学的に許容しうる塩。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はカリウムチャンネルオーブナーとして強い血管拡張作用を有する新規な一般式(1)

【化2】



(式中、A及びBは同一または異なってNまたはCHを示し、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルスルホニル基、低級ハロアルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシル基、エステル基、アミド基を示し、R<sub>3</sub>は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基を、R<sub>4</sub>は飽和又は不飽和の複素環基、カルボアミド基、カルボチオアミド基、シアナミド基、置換基を有していてもよいアミノ基、低級アルコキシ基、

2

シクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基を示す)で表される化合物又は薬学的に許容しうる塩に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来よりキナゾリン及びキノリン誘導体は医薬として有用であることが知られている。

【0003】 例えば、特公昭46-10543号公報、特開昭46-4377号公報、同47-2927号公報、同47-4873号公報、同48-72180号公報、同49-69684号公報、同49-72279号公報、同51-36469号公報、同52-89682号公報、同58-172379号公報、特開平2-167277号公報、同3-56469号公報、同4-338378号公報、米国特許第3954987号公報、同4011323号公報等には、一連のキナゾリン及びキノリン誘導体が血管拡張作用、気管支拡張作用を有することが示されている。

【0004】 また、カリウムチャンネルオーブナーとしては、これまでクロマカリムをはじめとするベンゾピラニン系の化合物が知られている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、従来のキナゾリン及びキノリン系の化合物はいずれも医薬品として優れた活性を示すものではなく、またベンゾピラニン系化合物においても、クロマカリムのカリウムチャンネルオーブナーとしての作用はまだ満足のいくものではなかったため、より強い作用を示す化合物の探索が望まれていた。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者等は、カリウムチャンネルオーブナーとしての作用を有し、強い血管拡張作用を示す血管拡張薬として優れた化合物を探索すべく、鋭意研究を重ねた結果、一般式(1)で表される化合物が優れた活性を示すことを見出し、本発明を完成了した。

【0007】 本発明の化合物において、低級アルキル基とは、炭素数1～6個、好ましくは炭素数1～4個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を示し、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基等が挙げられる。

【0008】 低級アルコキシ基とは、炭素数1～6個、好ましくは炭素数1～4個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルコキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、s-ブトキシ基、i-ブトキシ基、t-ブトキシ基等が挙げられる。

【0009】 低級ハロアルキル基とは、ハロゲン原子が単数または複数個置換した低級アルキル基を示し、例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオ

ロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基等が挙げられる。

【0010】低級ハロアルコキシ基とは、ハロゲン原子が単数または複数個置換した低級アルコキシ基を示し、好ましくはフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、ヘプタフルオロプロポキシ基等が挙げられる。

【0011】ハロゲン原子とは、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を示す。

【0012】低級アルキルスルホニル基とは、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、i-プロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、i-ブチルスルホニル基、s-ブチルスルホニル基、t-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

【0013】低級ハロアルキルスルホニル基とは、低級アルキルスルホニル基の任意の水素原子を単数または複数個のハロゲン原子で置換したもので、例えばフルオロメチルスルホニル基、ジフルオロメチルスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル基等が挙げられる。

【0014】アリールスルホニル基とは、例えばフェニルスルホニル基、ナフチルスルホニル基、トリルスルホニル基、キシリルスルホニル基、ビフェニルスルホニル基等が挙げられる。

【0015】アシル基としては、例えばアセチル基、ホルミル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ビバロイル基、ヘキサノイル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基などがあげられ、好ましくはアセチル基があげられる。

【0016】エステル基には、例えばメチルエステル基、エチルエステル基、プロピルエステル基、ブチルエステル基等の低級アルキルエステル基が好ましく用いられる。

【0017】R<sub>3</sub>の定義中、置換基を有していてもよい低級アルキルとしては、例えばハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基等で適宜置換されていてもよい低級アルキル基であり、好ましくはフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、アミノメチル基等が挙げられる。

【0018】また置換基を有していてもよいアリール基において、アリール基は芳香族炭化水素から水素原子1個を除いた1価の置換基を意味し、たとえばフェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基などであり、その環上の任意の炭素原子はハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基などの1種以上の基によって置換されていてもよい。

【0019】飽和又は不飽和の複素環基としては、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子またはイオウ原子を1個以上環中に含む3~8員環の飽和または不飽和環基

で、さらに1個以上の環で縮合されていてもよい。具体的にはピロリジニル基、ピペリジニル基、ピリジニル基、キノリニル基、イミダゾリニル基、チアゾリニル基、オキサゾリニル基、2-オキソピロリジン-1-イル基、2-オキソピペリジン-1-イル基、ジヒドロ-2-オキソピリジン-1-イル基、1-オキシドピリジン-2-イル基、ピロリジン-2-オキシ基、ピペリジン-2-オキシ基、ピリジン-2-オキシ基等が挙げられる。

【0020】置換基を有していてもよいアミノ基とは、置換基として低級アルキル基、アリール基、アシル基、低級アルコキシ基等を有していてもよいアミノ基で、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、フェニルアミノ基、ビリジルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、ウレア基、メトキシアミノ基、エトキシアミノ基、ベンジルオキシアミノ基等が挙げられる。

【0021】シクロアルキルオキシ基としては、炭素数3~8個、好ましくは3~6個を有するもので、例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。

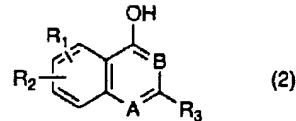
【0022】アリールオキシ基としては、例えばフェニルオキシ基、ナフチルオキシ基、トリルオキシ基、キシリルオキシ基、ビフェニルオキシ基等が挙げられる。

【0023】ヘテロアリールオキシ基において、ヘテロアリールとは、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子またはイオウ原子を1個以上含んだ3~8員環の飽和または不飽和環で、例えば2-オキソピロリジン-1-イル基、2-オキソピペリジン-1-イル基、ジヒドロ-2-オキソピリジン-1-イル基、1-オキシドピリジン-2-イル基、ピロリジン-2-オキシ基、ピペリジン-2-オキシ基、ピリジン-2-オキシ基等が挙げられる。

【0024】本発明の一般式(1)で表される化合物は例えば以下の様にして合成することができる。

【0025】まず一般式(2)

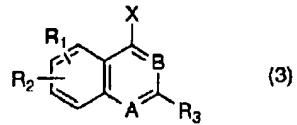
【化3】



(2)

(式中、A、B、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は前記と同一の意味を示す)で表される化合物をハロゲン化リン、ハロゲン化ホスフォリルまたはハロゲン化チオニルと反応させて一般式(3)

【化4】



(3)

(式中、Xはハロゲン原子を示し、A、B、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は前記と同一の意味を示す)で表される化合物を得る。

【0026】ここで用いられるハロゲン化リンとしては、例えば、PCl<sub>3</sub>、PCl<sub>5</sub>、PBBr<sub>3</sub>、PBBr<sub>5</sub>等が挙げられる。ハロゲン化ホスフォリルとしてはPOCl<sub>3</sub>、POBr<sub>3</sub>等が挙げられる。ハロゲン化チオニルとしては、SOC<sub>12</sub>、SOBr<sub>2</sub>等が挙げられる。

【0027】この工程で用いられる溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、ピリジン、キノリン、アセトニトリル等が挙げられ、反応温度は20～150℃、反応時間は1～24時間で進行する。

【0028】次いで一般式(3)で表される化合物を0～150℃の範囲内で不活性溶媒中において、適当な塩基の存在下、一般式(4)

【化5】



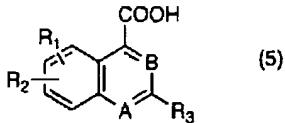
(式中、R<sub>4</sub>は前記と同一の意味を示す)で表される化合物と反応させることにより一般式(1)で表される化合物を得ることができる。

【0029】ここで用いられる不活性溶媒としては、反応に際し不活性であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒が好ましく用いられる。

【0030】また塩基としては、水素化ナトリウム、カリウム第3ブトキシドまたは水酸化カリウム等が挙げられる。

【0031】本発明の一般式(1)で表される化合物はまた、一般式(5)

【化6】



(式中、A、B、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は前記と同一の意味を示す)で表される化合物を適当な縮合剤を用いて、置換基を有していてもよいアミンと反応させると、得られたアミド化合物をローソン試薬によりチオ化するか、または得られたチオアミド化合物にシアナミドを反応させることにより製造することができる。

【0032】適当な縮合剤としては、N、N-カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは2、2-ジビリジンジスルフィド-トリフェニルホスフィン等が挙げられる。

【0033】

【実施例】

【実施例1】

2-エチル-4-(1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル)-6-ニトロキナゾリンの製造

【0034】1) アントラニル酸7.7g及びチオプロピオンアミド10gの混合物を160℃で1時間加熱攪拌した。冷却後、水を加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、エチルアルコールより再結晶して2-エチル-4-ヒドロキシカナゾリン5.6gを得た。

【0035】H<sup>1</sup>-NMR (CD<sub>3</sub>OD-CDC<sub>13</sub>, δ) 1.42 (t, 3H, J=7Hz), 2.79 (q, 2H, J=7Hz), 7.35-8.50 (m, 4H)

10 MS: 174 (M<sup>+</sup>) 融点: 236-238℃

【0036】2) 2-エチル-4-ヒドロキシカナゾリン4.0g及び濃硫酸20mlの混合物に濃硝酸20mlを氷冷下にて滴下し、さらに55℃で2.5時間加熱した。室温まで冷却した後、氷水を加え析出した結晶を濾取しエチルアルコールより再結晶して2-エチル-4-ヒドロキシ-6-ニトロキナゾリン2.9gを得た。

【0037】H<sup>1</sup>-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>-CDC<sub>13</sub>, δ) 1.28 (t, 3H, J=7Hz), 2.68 (q, 2H, J=7Hz), 7.73 (d, 1H, J=10Hz), 8.48 (dd, 1H, J=10Hz), 8.78 (d, 1H, J=3Hz)

20 MS: 219 (M<sup>+</sup>) 融点: 280-283℃

【0038】3) 2-エチル-4-ヒドロキシ-6-ニトロキナゾリン1.9g、ベンゼン20ml、N、N-ジメチルアニリン2.1g及びオキシ塩化リン1.3gの混合物を14.5時間加熱還流した。室温まで冷却した後、不溶物を濾別し、反応混合物を水、水酸化ナトリウム水溶液及び水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル:ヘキサン=1:10)に付し、4-クロロ-2-エチル-6-ニトロキナゾリン170mgを得た。

【0039】H<sup>1</sup>-NMR (CD<sub>3</sub>OD-CDC<sub>13</sub>, δ) 1.47 (t, 3H, J=7Hz), 3.14 (q, 2H, J=7Hz), 8.10 (d, 1H, J=9Hz), 8.63 (dd, 1H, J=9Hz), 9.08 (d, 1H, J=3Hz)

30 MS: 237 (M<sup>+</sup>) 融点: 284-286℃

【0040】4) 窒素雰囲気下、2-ヒドロキシビリジン82mg及びN、N-ジメチルホルムアミド3mlの混合物に水素化ナトリウム33mg、4-クロロ-2-エチル-6-ニトロキナゾリン170mg及びN、N-ジメチルホルムアミド3mlを加え、14.5時間室温にて攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン:メチルアルコール=100:1)に付し、2-エチル-4-(1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル)-6-ニトロキナゾリン40mgを得た。

【0041】  $H^1$ -NMR (CD<sub>3</sub>OD-CDCI<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.48 (t, 3H,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3.20 (q, 2H,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.23-6.82 (m, 2H), 7.38-7.71 (m, 2H), 8.00-8.25 (m, 1H), 8.43-8.72 (m, 2H)

MS : 296 (M<sup>+</sup>) 融点: 221-223°C

【0042】

【実施例2】

4-(2-オキソピロリジニル)-2-イソプロピルキナゾリンの製造

【0043】 1) アントラニル酸4.4gおよびチオイソ酪酸アミド6.6gより実施例1-1)と同様の方法に従い4-ヒドロキシ-2-イソプロピルキナゾリン2.5gを得た。

【0044】  $H^1$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>-CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.26 (d, 6H,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.62-2.23 (m, 1H), 7.23-8.23 (m, 4H)

MS : 188 (M<sup>+</sup>) 融点: 222-225°C

【0045】 2) 4-ヒドロキシ-2-イソプロピルキナゾリン1.8g, N, N-ジメチルアニリン2.4g及びオキシ塩化リン1.5gより実施例1-3)と同様の方法に従い4-クロロ-6-ニトロ-2-イソプロピルキナゾリン1.6gを得た。

【0046】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.46 (d, 6H,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3.09-3.62 (m, 1H), 7.43-8.38 (m, 4H)

MS : 206 (M<sup>+</sup>) 融点: 71-72°C

【0047】 3) 4-クロロ-2-イソプロピルキナゾリン200mg、水素化ナトリウム41mg、2-オキソピロリジン0.08ml及びN, N-ジメチルホルムアミド3mlより実施例1-4)と同様の方法に従い4-(2-オキソピロリジニル)-2-イソプロピルキナゾリン20mgを得た。

【0048】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.39 (d, 6H,  $J=7\text{ Hz}$ ), 2.08-3.62 (m, 5H), 4.02-4.43 (m, 2H), 7.32-8.16 (m, 4H)

MS : 255 (M<sup>+</sup>) 融点: 68-69°C

【0049】

【実施例3】

4-(2-オキソピベリジニル)-2-イソプロピルキナゾリンの製造

【0050】 4-クロロ-2-イソプロピルキナゾリン500mg、水素化ナトリウム111mg、2-オキソピベリジン0.27ml及びN, N-ジメチルホルムアミド18mlより実施例1-4)と同様の方法に従い4-(2-オキソピベリジニル)-2-イソプロピルキナゾリン70mgを得た。

【0051】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.41 (d, 6H,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.73-2.34 (m, 4H), 2.35-3.62 (m, 3H), 3.68-4.08 (m, 2H), 7.29-8.10 (m, 4H)

MS : 269 (M<sup>+</sup>)

【0052】

【実施例4】

2-t-ブチル-N-メチル-6-ニトロキナゾリン-4-カルボアミドの製造

【0053】 1) 2-t-ブチル-6-ニトロキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル5.5g、濃硫酸15mlおよび濃硝酸15mlの混合物を50°Cにて3時間加熱攪拌した。反応混合物に氷水を加え析出した結晶を濾取することにより分解点134°Cの2-t-ブチル-6-ニトロキナゾリン-4-カルボン酸0.4gを得た。

【0054】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.66 (s, 9H), 7.72 (d, 1H,  $J=9\text{ Hz}$ ),

2) 8.53 (dd, 1H,  $J=2\text{ Hz}$  and 9Hz), 8.68 (d, 1H,  $J=2\text{ Hz}$ )

MS : 275 (M<sup>+</sup>)

【0055】 2) 2-t-ブチル-6-ニトロキナゾリン-4-カルボン酸0.4g、N, N-カルボニルジイミダゾール0.32g、メチルアミン(メタノール溶液)0.55gおよびテトラヒドロフラン15mlの混合物を室温して12時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタンを加え、水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、炭酸カリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタンおよびヘキサンの混合溶液より再結晶し、2-t-ブチル-N-メチル-6-ニトロキナゾリン-4-カルボアミド0.15gを得た。

【0056】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.54 (s, 9H), 3.15 (d, 3H,  $J=6\text{ Hz}$ ), 8.18 (d, 1H,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.90-8.60 (m, 1H), 8.66 (dd, 1H,  $J=2\text{ Hz}$  and 9Hz), 10.50 (d, 1H,  $J=2\text{ Hz}$ )

MS : 288 (M<sup>+</sup>) 融点: 182~184°C

40 【0057】

【実施例5】

2-第3ブチル-N-メチル-6-ニトロキナゾリン-4-カルボチオアミドの製造

【0058】 2-第3ブチル-N-メチル-6-ニトロキナゾリン-4-カルボアミド0.46g、ローソン試薬0.68gおよびベンゼン5mlの混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶出溶媒:ジクロロメタン)に付し、さらに酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶液より再結晶し、2-第3ブチル-N-メチル-

6-ニトロキナゾリン-4-カルボチオアミド 0.15 gを得た。

【0059】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.49 (s, 9H), 3.45 (d, 3H, J=6Hz and 3Hz), 8.03 (d, 1H, J=9Hz), 8.50 (dd, 1H, J=9Hz and 2Hz), 8.70-9.60 (m, 1H), 10.27 (d, 1H, J=2Hz)

MS : 304 (M+) 融点: 171-173°C

【0060】

【実施例6】

N-(2-シアノエチル)-2-第3ブチル-6-ニトロキナゾリン-4-カルボアミドの製造

【0061】 2-第3ブチル-6-ニトロキナゾリン-4-カルボン酸 0.2g, 2-シアノエチルアミン 0.074g, N, N-カルボニルジイミダゾール 0.17g およびテトラヒドロフラン 10m1 の混合物を室温にて41時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン=1:3) に付し、さらに酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶液より再結晶し、N-(2-シアノエチル)-2-第3ブチル-6-ニトロキナゾリン-4-カルボアミド 0.07gを得た。

【0062】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.56 (s, 9H), 2.87 (t, 2H, J=6Hz), 3.89 (q, 2H, J=6Hz), 8.18 (d, 1H, J=9Hz), 8.50-9.00 (m, 1H), 8.68 (dd, 1H, J=9Hz and 2Hz), 10.45 (d, 1H, J=2Hz)

MS : 327 (M+) 融点: 148-151°C

【0063】

【実施例7】

2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ニトロキナゾリン-4-カルボチオアミドの製造

【0064】 2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ニトロキナゾリン-4-カルボアミド 0.10g, ローソン試薬 0.13g および 1,2-ジクロロエタン 5m1 の混合物を5時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒; ジクロロメタン) に付し、2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ニトロキナゾリン-4-カルボチオアミド 0.03gを得た。

【0065】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.54 (s, 9H), 3.01 (t, 2H, J=6Hz), 4.26 (q, 2H, J=6Hz), 8.16 (d, 1H, J=9Hz), 8.61 (dd, 1H, J=9Hz and 2Hz), 9.40-9.70 (m, 1H), 10.24 (d, 1H, J=2Hz)

MS : 343 (M+) 融点: 136-138°C

【0066】

【実施例8】

N, 2-ジメチル-6-ニトロキナゾリン-4-カルボアミドの製造

【0067】 1) アントラニル酸 6.0g およびチオアセトアミド 3.6g より実施例1-1) と同様の方法に従い、4-ヒドロキシ-2-メチルキナゾリン 5.1gを得た。

【0068】  $H^1$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>-CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.26 (d, 6H, J=7Hz), 1.62-2.23 (m, 1H), 7.23-8.23 (m, 4H)

MS : 160 (M+) 融点: 222-225°C

【0069】 2) 4-ヒドロキシ-2-メチルキナゾリン 5.1g, N, N-ジメチルアニリン 8.1g およびオキシ塩化リン 5.2g より実施例1-3) と同様の方法に従い、4-クロロ-2-メチルキナゾリン 3.7gを得た。

【0070】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.46 (d, 6H, J=7Hz), 3.09-3.62 (m, 1H), 7.43-8.38 (m, 4H)

MS : 206 (M+) 融点: 71-72°C

【0071】 3) 4-クロロ-2-メチルキナゾリン 3.7g, 炭酸銀 3.14g, ピス(トリフェニルホスフィン) 酢酸パラジウム 0.47g, エタノール 20m1 および N, N-ジメチルホルムアミド 60m1 の混合物を一酸化炭素雰囲気下 60°C にて8時間加熱攪拌した。反応混合物に1規定水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えて不溶物をセライトを用いて濾別した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン=5:1) に付し、2-メチルキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル 0.80gを得た。

【0072】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.49 (t, 3H, J=7Hz), 2.95 (s, 3H), 4.59 (q, 2H, J=7Hz), 7.30-8.10 (m, 3H), 8.38 (dd, 1H, J=8Hz and 2Hz)

MS : 216 (M+)

【0073】 4) 2-メチルキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル 0.80g, 硝酸 2m1 および硫酸 2m1 の混合物を 50°C にて2時間加熱攪拌した。さらに反応混合物にエタノール 30m1 を加えて14時間加熱還流した。反応混合物に冰水を加え、2規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒; ジクロロメタン: メタノール=100:1) に付し、2-メチル-6-ニ

トロキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル0.1  
6 gを得た。

【0074】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.5  
5 (t, 3H, J=7Hz), 3.03 (s, 3H),  
4.66 (q, 2H, J=7Hz), 8.16 (d, 1  
H, J=9Hz), 8.68 (dd, 1H, J=9Hz  
and 3Hz), 9.52 (d, 1H, J=7Hz)

MS : 261 (M+) 融点: 109-111°C

【0075】 5) 2-メチル-6-ニトロキナゾリン-  
4-カルボン酸エチルエステル0.80g、40%メチ  
ルアミンメタノール溶液0.2m1およびジクロロメタ  
ン3m1の混合物を室温にて、4.5時間攪拌した。反応  
混合物を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィ (溶出溶媒; ジクロロメタン:メタノ  
ール=100:1) に付し、N, 2-ジメチル-6-ニ  
トロキナゾリン-4-カルボアミド0.16gを得た。

【0076】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.9  
6 (s, 3H), 3.13 (d, 3H, J=5Hz),  
8.10 (d, 1H, J=9Hz), 8.00-8.5  
0 (m, 1H), 8.65 (dd, 1H, J=9Hz  
and 2Hz), 10.55 (d, 1H, J=2Hz)

MS : 246 (M+) 融点: 220-222°C

【0077】

【実施例9】

N, 2-ジメチル-6-ニトロキナゾリン-4-カルボ  
チオアミドの製造

【0078】 N, 2-ジメチル-6-ニトロキナゾリン-  
4-カルボアミド0.12g、ローソン試薬0.11  
gおよび1, 2-ジクロロエタン2m1より実施例7と  
同様の方法に従い、N, 2-ジメチル-6-ニトロキナ  
ゾリン-4-カルボチオアミド1.6mgを得た。

【0079】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.  
94 (s, 3H), 3.47 (d, 3H, J=5Hz),  
8.08 (d, 1H, J=9Hz), 8.61  
(dd, 1H, J=9Hz and 2Hz), 8.8  
0-9.20 (m, 1H), 10.11 (d, 1H, J  
=2Hz)

MS : 262 (M+) 融点: 176-178°C

【0080】

【実施例10】

2-エチル-N-メチル-6-ニトロキナゾリン-4-  
カルボアミドの製造

【0081】 1) 4-クロロ-2-エチルキナゾリン  
4.5g、炭酸銀3.87g、ビス(トリフェニルホス  
フィン) 酢酸パラジウム0.53g、エタノール20m  
lおよびN, N-ジメチルホルムアミド60m1より  
酸化炭素雰囲気下にて実施例8-3)と同様の方法に従  
い、2-エチルキナゾリン-4-カルボン酸エチルエス

テル0.70gを得た。

【0082】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.4  
8 (t, 3H, J=7Hz), 1.50 (t, 3H, J  
=7Hz), 3.22 (q, 2H, J=7Hz), 4.  
61 (q, 2H, J=7Hz), 7.62 (t, 1H,  
J=8Hz), 7.90 (t, 1H, J=8Hz),  
8.04 (d, 1H, J=8Hz), 8.40 (d, 1  
H, J=8Hz)

MS : 230 (M+)

【0083】 2) 2-エチルキナゾリン-4-カルボン  
酸エチルエステル0.70g、硝酸2m1、硫酸2m1  
およびエタノール40m1より実施例8-4)と同様の  
方法に従い、2-エチル-6-ニトロキナゾリン-4-  
カルボン酸エチルエステル0.18gを得た。

【0084】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.  
50 (t, 3H, J=7Hz), 1.55 (t, 3H,  
J=7Hz), 3.28 (q, 2H, J=7Hz),  
4.65 (q, 2H, J=7Hz), 8.18 (d, 1  
H, J=9Hz), 8.67 (dd, 1H, J=9Hz  
and 3Hz), 9.49 (d, 1H, J=8Hz  
and 3Hz)

MS : 275 (M+) 融点: 86-88°C

【0085】 3) 2-エチル-6-ニトロキナゾリン-  
4-カルボン酸エチルエステル0.17g、40%メチ  
ルアミンメタノール溶液0.2m1およびジクロロメタ  
ン3m1の混合物より実施例8-5)と同様の方法に従  
い、2-エチル-N-メチル-6-ニトロキナゾリン-  
4-カルボアミド0.16gを得た。

【0086】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.5  
0 (t, 3H, J=7Hz), 3.13 (d, 3H, J  
=5Hz), 3.21 (q, 2H, J=7Hz), 8.  
12 (d, 1H, J=9Hz), 8.10-8.50  
(m, 1H), 8.65 (dd, 1H, J=9Hz  
and 3Hz), 10.48 (d, 1H, J=3Hz)

MS : 260 (M+) 融点: 171-172°C

【0087】

【実施例11】

2-エチル-N-メチル-6-ニトロキナゾリン-4-  
カルボチオアミドの製造

【0088】 2-エチル-N-メチル-6-ニトロキナ  
ゾリン-4-カルボアミド0.09g、ローソン試薬  
0.08gおよび1, 2-ジクロロエタン2m1より実  
施例7と同様の方法に従い、2-エチル-N-メチル-  
6-ニトロキナゾリン-4-カルボチオアミド1.1mg  
を得た。

【0089】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.4  
8 (t, 3H, J=7Hz), 3.18 (q, 2H, J  
=7Hz), 3.47 (d, 3H, J=5Hz), 8.  
10 (d, 1H, J=9Hz), 8.60 (dd, 1  
H, J=9Hz and 3Hz), 8.70-9.2

0 (m, 1H), 10. 12 (d, 1H, J=3Hz)  
MS: 276 (M+) 融点: 182-184°C

## 【0090】

## 【実施例12】

## N-メチル-6-ニトロ-2-イソプロピルキナゾリン-4-カルボアミドの製造

【0091】 1) 4-クロロ-2-イソプロピルキナゾリン2. 0 g、炭酸銀1. 41 g、ビス(トリフェニルホスフィン)酢酸パラジウム0. 22 g、エタノール10 m1およびN, N-ジメチルホルムアミド30 m1より一酸化炭素雰囲気下にて実施例8-3)と同様の方法に従い、2-イソプロピルキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル1. 2 gを得た。

【0092】 MS: 244 (M+)

【0093】 2) 2-イソプロピルキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル1. 2 g、硝酸2 m1、硫酸2 m1およびエタノール40 m1より実施例8-4)と同様の方法に従い、6-ニトロ-2-イソプロピルキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル0. 08 gを得た。

【0094】 MS: 289 (M+)

【0095】 3) 6-ニトロ-2-イソプロピルキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル0. 08 g、40%メチルアミンメタノール溶液0. 1 m1およびジクロロメタン3 m1の混合物より実施例8-5)と同様の方法に従い、N-メチル-6-ニトロ-2-イソプロピルキナゾリン-4-カルボアミド4. 4 mgを得た。

【0096】 H<sup>1</sup>-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 47 (d, 6H, J=7Hz), 3. 14 (d, 3H, J=5Hz), 3. 44 (t t, 1H, J=5Hz), 8. 13 (d, 1H, J=9Hz), 8. 00-8. 50 (m, 1H), 8. 65 (dd, 1H, J=9Hz and 3Hz), 10. 49 (d, 1H, J=3Hz)

MS: 274 (M+) 融点: 148-150°C

## 【0097】

## 【実施例13】

## N-メチル-6-ニトロ-2-(3-ニトロフェニル)キナゾリン-4-カルボアミドの製造

【0098】 1) アントラニル酸7. 0 gおよびチオベンズアミド7. 7 gより実施例1-1)と同様の方法に従い、4-ヒドロキシ-2-フェニルキナゾリン6. 47 gを得た。

【0099】 H<sup>1</sup>-NMR (acetone-d<sub>6</sub>, δ) : 7. 40-7. 70 (m, 4H), 7. 70-7. 90 (m, 2H), 8. 20-8. 40 (m, 3H), 10. 90-11. 40 (m, 1H)

MS: 222 (M+)

【0100】 2) 4-ヒドロキシ-2-フェニルキナゾリン2. 2 g、N, N-ジメチルアニリン2. 5 gおよ

びオキシ塩化リン1. 6 gより実施例1-3)と同様の方法に従い、4-クロロ-2-フェニルキナゾリン2. 01 gを得た。

【0101】 H<sup>1</sup>-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 7. 50-7. 60 (m, 3H), 7. 67 (d t, 1H, J=7Hz and 1Hz), 7. 94 (d t, 1H, J=8Hz and 1Hz), 8. 10 (dd, 1H, J=8Hz and 1Hz), 8. 25 (dd, 1Hz, J=8Hz and 1Hz), 8. 50-8. 70 (m, 2H)

MS: 240 (M+)

【0102】 3) 4-クロロ-2-フェニルキナゾリン0. 73 g、炭酸銀0. 83 g、ビス(トリフェニルホスフィン)酢酸パラジウム7. 5 mg、エタノール5 m1およびN, N-ジメチルホルムアミド12 m1より一酸化炭素雰囲気下にて実施例8-3)と同様の方法に従い、2-フェニルキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル0. 54 gを得た。

【0103】 H<sup>1</sup>-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 52

0 (t, 3H, J=7Hz), 4. 73 (q, 2H, J=7Hz), 7. 30-7. 60 (m, 4H), 7. 74 (d t, 1H, J=7Hz and 1Hz), 7. 95 (dd, 1H, J=8Hz and 1Hz), 8. 11 (d, 1H, J=8Hz), 8. 50-8. 60 (m, 2H)

MS: 278 (M+)

【0104】 4) 2-フェニルキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル0. 39 g、硝酸2 m1、硫酸2 m1およびエタノール30 m1より実施例8-4)と同様の方法に従い、6-ニトロ-2-(3-ニトロフェニル)キナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル0. 12 gを得た。

【0105】 H<sup>1</sup>-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 61 (t, 3H, J=7Hz), 4. 71 (q, 2H, J=7Hz), 7. 75 (t, 1H, J=8Hz), 8. 31 (d, 1H, J=9Hz), 8. 40 (dd, 1H, J=8Hz and 1Hz), 9. 00 (d, 1H, J=8Hz), 9. 40-9. 60 (m, 2H)

MS: 368 (M+)

【0106】 5) 6-ニトロ-2-(3-ニトロフェニル)キナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル0. 10 g、40%メチルアミンメタノール溶液0. 15 m1およびジクロロメタン3 m1より実施例8-5)と同様の方法に従い、N-メチル-6-ニトロ-2-(3-ニトロフェニル)キナゾリン-4-カルボアミド0. 09 gを得た。

【0107】 H<sup>1</sup>-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3. 23 (d, 3H, J=5Hz), 7. 79 (t, 1H, J=8Hz), 8. 00-8. 40 (m, 1H), 8. 30 (d, 1H, J=9Hz), 8. 45 (ddd, 1

H, J = 8 Hz, 2 Hz and 1 Hz), 9. 00 (d, 1 H, J = 8 Hz), 9. 45 (t, 1 H, J = 2 Hz), 10. 50 (t, 1 H, J = 2 Hz)  
MS : 353 (M+) 融点: 277-280°C

## 【0108】

## 【実施例14】

N-メチル-6-ニトロ-2-(3-ニトロフェニル)キナゾリン-4-カルボチオアミドの製造

【0109】 N-メチル-6-ニトロ-2-(3-ニトロフェニル)キナゾリン-4-カルボアミド 0. 07 g、ローソン試薬 0. 06 g およびテトラヒドロフラン 2 ml の混合物を 4 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒; ジクロロメタン) に付し、N-メチル-6-ニトロ-2-(3-ニトロフェニル)キナゾリン-4-カルボチオアミド 21 mg を得た。

【0110】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3. 56 (d, 3 H, J = 5 Hz), 7. 75 (t, 1 H, J = 8 Hz), 8. 26 (d, 1 H, J = 9 Hz), 8. 67 (dd, 1 H, J = 9 Hz and 2 Hz), 8. 70-9. 10 (m, 1 H), 8. 98 (d, 1 H, J = 8 Hz), 9. 00 (dt, 1 H, J = 8 Hz), 9. 44 (s, 1 H), 9. 90 (d, 1 H, J = 2 Hz)

MS : 369 (M+) 融点: 226-229°C

## 【0111】

## 【実施例15】

2-第3ブチル-6-シアノ-N-メチルキナゾリン-4-カルボチオアミドの製造

【0112】 1) 2-第3ブチルキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル 9. 1 g、硫酸 14 ml、硝酸 5 ml およびエタノール 80 ml より実施例 8-4) と同様の方法に従い、2-第3ブチル-6-ニトロキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル 2. 9 g を得た。

【0113】 2) 2-第3ブチル-6-ニトロキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル 2. 8 g、10% バラジウム炭素 0. 3 g およびエタノール 100 ml の混合物を水素雰囲気下室温にて、30 分間攪拌した。触媒を濾別した後、反応混合物を減圧下濃縮し、6-アミノ-2-第3ブチルキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル 2. 6 g を得た。

【0114】 3) 6-アミノ-2-第3ブチルキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル 2. 6 g、亜硝酸ナトリウム 0. 68 g、ヨウ化カリウム 1. 60 g、硫酸 0. 91 g、水 30 ml よりジクロロメタン 10 ml の混合物を室温にて 15 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンにて抽出し、有機層を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒; 酢酸エチ

ル: ヘキサン = 10 : 1) に付し、2-第3ブチル-6-ヨウドキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル 0. 95 g を得た。

【0015】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 51 (t, 3 H, J = 7 Hz), 1. 52 (s, 9 H), 4. 58 (q, 2 H, J = 7 Hz), 7. 72 (d, 1 H, J = 9 Hz), 8. 10 (dd, 1 H, J = 9 Hz and 2 Hz), 8. 77 (d, 1 H, J = 2 Hz)

10 MS : 384 (M+)

【0116】 4) 2-第3ブチル-6-ヨウドキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル 0. 45 g、青酸第一鋼 0. 30 g および N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml の混合物を 150°C にて、1. 5 時間加熱攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えセライトにて不溶物を濾別し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒; ジクロロメタン) に付し、2-第3ブチル-6-シアノキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル 0. 12 g を得た。

20 【0117】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 45 (t, 3 H, J = 7 Hz), 1. 46 (s, 9 H), 4. 55 (q, 2 H, J = 7 Hz), 7. 70-8. 20 (m, 2 H), 8. 70-8. 90 (m, 1 H)

MS : 283 (M+)

【0118】 5) 2-第3ブチル-6-シアノキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル 0. 12 g、40% メチルアミンメタノール溶液 0. 2 ml およびエタノール 5 ml の混合物を室温にて 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、2-第3ブチル-6-シアノ-N-メチルキナゾリン-4-カルボアミド 0. 12 g を得た。

30 【0119】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 52 (s, 9 H), 3. 15 (d, 3 H, J = 6 Hz), 7. 70-8. 50 (m, 3 H), 8. 90-10. 10 (m, 1 H)

MS : 268 (M+)

40 【0120】 6) 2-第3ブチル-6-シアノ-N-メチルキナゾリン-4-カルボアミド 0. 12 g、ローソン試薬 0. 20 g および 1, 2-ジクロロエタン 5 ml の混合物より実施例 7 と同様の方法に従い、2-第3ブチル-6-シアノ-N-メチルキナゾリン-4-カルボチオアミド 0. 08 g を得た。

50 【0121】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 50 (s, 9 H), 3. 46 (d, 3 H, J = 5 Hz), 7. 95 (dd, 1 H, J = 9 Hz and 2 Hz), 8. 07 (d, 1 H, J = 9 Hz), 8. 90-9. 20 (m, 1 H), 9. 70 (d, 1 H, J = 2 Hz)

z)

MS: 284 (M+) 融点: 188-189°C

【0122】

【実施例16】

2-第3ブチル-6-トリフルオロメチル-N-メチルキナゾリン-4-カルボチオアミドの製造

【0123】 1) 2-第3ブチル-6-ヨウドキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル 0.50 g、トリフルオロ酢酸カリウム 0.42 g、青酸第一銅 0.53 g、トルエン 5m1 および N, N-ジメチルホルムアミド 20m1 の混合物を 150°C にて、6 時間加熱攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えセライトにて不溶物を濾別し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒; ジクロロメタン: ヘキサン = 1:3) に付し、2-第3ブチル-6-トリフルオロメチルキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル 0.12 g を得た。

【0124】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.50 (t, 3H, J = 7Hz), 1.52 (s, 9H), 4.61 (q, 2H, J = 7Hz), 7.70-8.30 (m, 2H), 8.60-8.90 (m, 1H)

MS: 326 (M+)

【0125】 2) 2-第3ブチル-6-トリフルオロメチルキナゾリン-4-カルボン酸エチルエステル 0.12 g、40% メチルアミンメタノール溶液 0.2m1 およびメタノール 2m1 の混合物を室温にて 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、2-第3ブチル-6-トリフルオロメチル-N-メチルキナゾリン-4-カルボアミド 0.10 g を得た。

【0126】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.51 (s, 9H), 3.12 (d, 3H, J = 6Hz), 7.70-8.60 (m, 3H), 8.80-10.00 (m, 1H)

MS: 311 (M+)

【0127】 3) 2-第3ブチル-6-トリフルオロメチル-N-メチルキナゾリン-4-カルボアミド 0.10 g、ローソン試薬 0.17 g および 1,2-ジクロロエタン 5m1 の混合物より実施例7と同様の方法に従い、2-第3ブチル-6-トリフルオロメチル-N-メチルキナゾリン-4-カルボチオアミド 0.07 g を得た。

【0128】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.51 (s, 9H), 3.47 (d, 3H, J = 5Hz), 7.99 (dd, 1H, J = 9Hz and 2Hz), 8.11 (d, 1H, J = 9Hz), 8.90-9.20 (m, 1H), 9.59 (d, 1H, J = 2Hz)

MS: 327 (M+) 融点: 119-120°C

【0129】

【実施例17】

2-第3ブチル-N-メチル-6-ニトロキノリン-4-カルボアミドの製造

1) 4-ブロモ-2-第3ブチル-6-ニトロキノリン 2.15 g、酢酸カリウム 2.80 g、ビス(トリフェニルホスフィン)酢酸パラジウム 7.5 mg、ヨウ化カリウム 1.15 g および N, N-ジメチルホルムアミド 30m1 の混合物を一酸化炭素雰囲気下、130°C にて 2 時間加熱攪拌した。反応混合物に 2 規定塩酸水溶液および酢酸エチルを加えて不溶物をセライトを用いて濾別した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 500:5:1) に付し 2-第3ブチル-6-ニトロキノリン-4-カルボン酸 0.12 g を得た。

【0130】  $H^1$ -NMR (acetone-d<sub>6</sub>, δ) : 1.53 (s, 9H), 8.24 (d, 1H, J = 9Hz), 8.37 (s, 1H), 8.49 (dd, 1H, J = 9Hz and 3Hz), 9.83 (d, 1H, J = 3Hz)

MS: 274 (M+)

【0131】 2) 2-第3ブチル-6-ニトロキノリン-4-カルボン酸 0.28 g、N, N'-カルボニルジイミタゾール 0.20 g、40% メチルアミンメタノール溶液 0.2m1 およびテトラヒドロフラン 5m1 の混合物を室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し 2-第3ブチル-N-メチル-6-ニトロキノリン-4-カルボアミド 0.15 g を得た。

【0132】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.44 (s, 9H), 3.42 (d, 3H, J = 6Hz), 7.52 (s, 1H), 7.40-8.10 (m, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 9Hz), 8.35 (dd, 1H, J = 9Hz and 3Hz), 8.96 (d, 1H, J = 3Hz)

MS: 287 (M+) 融点: 191-193°C

【0133】

【実施例18】

2-第3ブチル-N-メチル-6-ニトロキノリン-4-カルボチオアミドの製造

2-第3ブチル-N-メチル-6-ニトロキノリン-4-カルボアミド 0.10 g、ローソン試薬 0.09 g および 1,2-ジクロロエタン 2m1 の混合物より実施例7と同様の方法に従い 2-第3ブチル-N-メチル-6-ニトロキノリン-4-カルボチオアミド 0.10 g を得た。

【0134】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.51 (s, 9H), 3.47 (d, 3H, J = 5Hz), 7.99 (dd, 1H, J = 9Hz and 2Hz)

MS: 327 (M+) 融点: 119-120°C

19

z), 8. 11 (d, 1H, J=9Hz), 8. 90-9. 20 (m, 1H), 9. 59 (d, 1H, J=2Hz)

MS: 303 (M+) 融点: 228-230°C

【0135】

【実施例19】

2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ニトロキノリン-4-カルボアミドの製造

2-第3ブチル-6-ニトロキノリン-4-カルボン酸 0. 85 g, N, N'-カルボニリジイミダゾール 0. 55 g, 2-シアノエチルアミン 0. 24 g およびテトラヒドロフラン 10 ml の混合物より実施例17-2) と同様の方法に従い 2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ニトロキノリン-4-カルボアミド 0. 65 gを得た。

【0136】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 40 (s, 9H), 2. 84 (t, 2H, J=6Hz), 3. 79 (q, 2H, J=6Hz), 7. 67 (s, 1H), 7. 70-7. 90 (m, 1H), 7. 96 (d, 1H, J=9Hz), 8. 19 (dd, 1H, J=9Hz and 3Hz), 8. 96 (d, 1H, J=3Hz)

MS: 326 (M+) 融点: 145-147°C

【0137】

【実施例20】

2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ニトロキノリン-4-カルボチオアミドの製造

2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ニトロキノリン-4-カルボアミド 0. 14 g, ローソン試薬 0. 11 g および 1, 2-ジクロロエタン 3 ml の混合物より実施例7と同様の方法に従い、2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ニトロキノリン-4-カルボチオアミド 0. 12 gを得た。

【0138】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 44 (s, 9H), 2. 93 (t, 2H, J=6Hz), 4. 10 (q, 2H, J=6Hz), 7. 47 (s, 1H), 7. 96 (d, 1H, J=9Hz), 8. 15 (dd, 1H, J=9Hz and 3Hz), 8. 20-8. 70 (m, 1H), 8. 80 (d, 1H, J=3Hz)

MS: 343 (M+) 融点: 155-157°C

【0139】

【実施例21】

2-第3ブチル-6-シアノ-N-(2-シアノエチル)キノリン-4-カルボアミドの製造

1) 2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ニトロキノリン-4-カルボアミド 0. 43 g, 10% パラジウム炭素 0. 10 g およびメタノール 50 ml の混合物を水素雰囲気下室温にて 20 分間攪拌した。触媒を濾別した後、反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣

50

20

に硫酸 0. 19 g、亜硝酸ナトリウム 0. 12 g、ヨウ化カリウム 0. 34 g、水 20 ml およびジクロロメタン 10 ml を加え室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) に付し、2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ヨウドキノリン-4-カルボアミド 0. 43 gを得た。

【0140】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 44 (s, 9H), 3. 42 (d, 3H, J=6Hz), 7. 52 (s, 1H), 7. 40-8. 10 (m, 1H), 8. 08 (d, 1H, J=9Hz), 8. 35 (dd, 1H, J=9Hz and 3Hz), 8. 96 (d, 1H, J=3Hz)

MS: 407 (M+)

【0141】 2) 2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ヨウドキノリン-4-カルボアミド 0. 14 g、青酸第一銅 3. 6 mg および N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を 140°C にて、3 時間加熱攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えて不溶物をセライトを用いて濾別した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) に付し、6-シアノ-2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)キノリン-4-カルボアミド 0. 08 gを得た。

【0142】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 47 (s, 9H), 2. 85 (t, 2H, J=6Hz), 3. 80 (q, 2H, J=6Hz), 6. 80-7. 00 (m, 1H), 7. 69 (s, 1H), 7. 80 (dd, 1H, J=9Hz and 3Hz), 8. 14 (d, 1H, J=9Hz), 8. 64 (d, 1H, J=3Hz)

MS: 306 (M+) 融点: 181-183°C

【0143】

【実施例22】

2-第3ブチル-6-シアノ-N-(2-シアノエチル)キノリン-4-カルボチオアミドの製造

6-シアノ-2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)キノリン-4-カルボアミド 0. 06 g、ローソン試薬 5. 0 mg および 1, 2-ジクロロエタン 2 ml の混合物より実施例7と同様の方法に従い、6-シアノ-2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)キノリン-4-カルボチオアミド 0. 06 gを得た。

【0144】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 4

21

6 (s, 9H), 3. 04 (t, 2H, J=6Hz), 4. 18 (q, 2H, J=6Hz), 7. 58 (s, 1H), 7. 66 (dd, 1H, J=9Hz and 3Hz), 8. 10 (d, 1H, J=9Hz), 8. 49 (d, 1H, J=3Hz), 8. 50-8. 70 (m, 1H)

MS: 322 (M+) 融点: 178-180°C

【0145】

【実施例23】

2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ペンタフルオロエチルキノリン-4-カルボアミドの製造

1) 2-第3ブチル-6-ニトロキノリン-4-カルボン酸0. 50 g, 硫酸1m1およびエタノール50m1の混合物を70°Cにて、15時間加熱攪拌した。反応混合物に2規定水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し2-第3ブチル-6-ニトロキノリン-4-カルボン酸エチルエステル0. 53 gを得た。

【0146】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 52 (s, 9H), 1. 56 (t, 3H, J=7Hz), 4. 59 (q, 2H, J=7Hz), 8. 13 (d, 1H, J=9Hz), 8. 20 (s, 1H), 8. 34 (dd, 1H, J=9Hz and 3Hz), 9. 63 (d, 1H, J=3Hz)

MS: 302 (M+)

【0147】 2) 2-第3ブチル-6-ニトロキノリン-4-カルボン酸エチルエステル0. 58 g, 10%パラジウム炭素0. 2 gおよびエタノール150m1の混合物より実施例15-2)と同様の方法に従い、6-アミノ-2-第3ブチルキノリン-4-カルボン酸エチルエステル0. 42 gを得た。

【0148】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 41 (s, 9H), 1. 40 (t, 3H, J=7Hz), 3. 60-4. 10 (m, 2H), 4. 34 (q, 2H, J=7Hz), 6. 92 (dd, 1H, J=9Hz and 3Hz), 7. 70-7. 90 (m, 3H)

MS: 272 (M+)

【0149】 3) 6-アミノ-2-第3ブチルキノリン-4-カルボン酸エチルエステル0. 38 g、硫酸0. 15 g、亜硝酸ナトリウム0. 11 g、ヨウ化カリウム0. 28 g、水14m1およびジクロロメタン10m1を加え、室温にて6時間攪拌した。反応混合物に水を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=10:1)に付し、2-第3ブチル-6-ヨウドキノリン-4-カルボン酸エチルエステル0. 18 gを得た。

【0150】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 4

10

22

6 (s, 9H), 1. 48 (t, 3H, J=7Hz), 4. 49 (q, 2H, J=7Hz), 7. 40-8. 10 (m, 3H), 9. 02 (d, 1H, J=3Hz)

MS: 383 (M+)

【0151】 4) 2-第3ブチル-6-ヨウドキノリン-4-カルボン酸エチルエステル0. 18 g、青酸第一銅0. 20 g、ペンタフルオロプロピオン酸カリウム0. 20 g、トルエン2m1およびN, N-ジメチルホルムアミド10m1の混合物より実施例16-1)と同様の方法に従い、2-第3ブチル-6-ペンタフルオロエチルキノリン-4-カルボン酸エチルエステル0. 06 gを得た。

【0152】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 44 (s, 9H), 1. 44 (t, 3H, J=7Hz), 4. 42 (q, 2H, J=7Hz), 7. 30-8. 20 (m, 3H), 8. 80-9. 00 (m, 1H)

MS: 375 (M+)

20

【0153】 5) 2-第3ブチル-6-ペンタフルオロエチルキノリン-4-カルボン酸エチルエステル0. 06 g、水酸化カリウム0. 1 gおよびエタノール3m1の混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水および濃塩酸を加えた。析出した結晶を濾取し、N, N'-カルボニルジイミダゾール0. 04 g、2-シアノエチルアミン0. 03 gおよびテトラヒドロフラン3m1の混合物を加え室温にて21時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ペンタフルオロエチルキノリン-4-カルボアミド0. 15 gを得た。

30

【0154】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 47 (s, 9H), 2. 84 (t, 2H, J=6Hz), 3. 81 (q, 2H, J=6Hz), 6. 60-6. 80 (m, 1H), 7. 68 (s, 1H), 7. 87 (dd, 1H, J=9Hz and 3Hz), 8. 22 (d, 1H, J=9Hz), 8. 50 (d, 1H, J=3Hz)

MS: 399 (M+) 融点: 164-166°C

40

【0155】

【実施例24】

2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ペンタフルオロエチルキノリン-4-カルボチオアミドの製造

2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ペンタフルオロエチルキノリン-4-カルボアミド0. 02 g、ローソン試薬25mgおよび1, 2-ジクロロエタン2m1の混合物より実施例7と同様の方法に従い、2-第3ブチル-N-(2-シアノエチル)-6-ペンタフルオロエチルキノリン-4-カルボチオアミド0. 02 gを得た。

【0156】  $H^1$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1. 47 (s, 9H), 3. 01 (t, 2H, J=6Hz),

50

4. 20 (q, 2H,  $J = 6$  Hz), 7. 54 (s, 1 H), 7. 84 (dd, 1 H,  $J = 9$  Hz and 3 Hz), 7. 90 - 8. 20 (m, 1 H), 8. 20 (d, 1 H,  $J = 9$  Hz), 8. 34 (d, 1 H,  $J = 3$  Hz)

MS: 415 (M+) 融点: 137 - 139°C

【0157】

【試験例】

摘出ラット大動脈を用いた試験法

雄性 Sprague Dawley ラット (450g - 10 600g) から胸部大動脈を取り出し、2mm幅の輪状

標本とした。この標本を Krebs-Henseleit 溶液を含む 2ml のオルガンバス中に、2g の張力下で懸垂させ、9.5%酸素、5%二酸化炭素ガスを通気させた。標本の収縮反応を FD ピックアップにて等尺性に記録した。1 - 1.5 時間の平衡化の後、組織を収縮させるため 30mM 塩化カリウムを添加し、塩化カリウムによる持続的な収縮を弛緩させる化合物の活性を化合物の最大弛緩作用に対しての 50%抑制濃度 (EC<sub>50</sub>) を求めることにより評価した。結果を表1に示す。

【0158】

【表1】

	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
実施例5の化合物	0.063
実施例6の化合物	0.12
実施例7の化合物	0.032
実施例17の化合物	0.015
実施例18の化合物	0.0052
実施例19の化合物	0.0062
実施例20の化合物	0.0020
クロマカリム	0.17

---

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 211/57		8517-4H		
211/58				
211/59				
211/60				
255/49				
317/16				
317/26				
317/44				
C 0 7 D 215/50				
401/04	235			
403/04	207			
// A 6 1 K 31/47	ABS			
31/505	ABR			